

553 8 29

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 11 月 4 日 (04.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/093859 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/155, A61P 31/02, 31/04, A01N 25/02, 25/22, 25/30, 47/44, A61L 2/18
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005776
- (22) 国際出願日: 2004 年 4 月 22 日 (22.04.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2003-116611 2003 年 4 月 22 日 (22.04.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418510 大阪府大阪市中央区道修町二丁目 2 番 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 齋藤 晃一 (SAITO, Koichi) [JP/JP]; 〒6610012 兵庫県尼崎市南塚口町 2 丁目 20-8-101 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 2 番 14 号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DILUTION-TYPE STERILIZER COMPOSITION

(54) 発明の名称: 希釈用殺菌消毒剤組成物

(57) Abstract: A dilution-type sterilizer composition which has excellent formulation stability and does not generate an insoluble sediment even when diluted with inorganic-ion-containing water such as tap water at time of use. The composition hence retains excellent sterilizing ability. The dilution-type sterilizer composition is a water-based liquid formulation containing chlorhexidine gluconate as a major ingredient and is characterized by comprising (1) 1 to 10 w/v% chlorhexidine gluconate, (2) 1 to 10 w/v% one or more members selected among polyoxyethylene alkyl ethers and polyoxyethylene alkenyl ethers which have an HLB of 10 to 15 and a solidifying point of 35°C or lower, (3) 0.001 to 0.5 w/v% water-soluble organic C<sub>2-6</sub> monocarboxylic acid, and (4) water.

(57) 要約: 製剤安定性に優れ、しかも使用時に水道水等の無機イオン含有水を用いて希釈した場合でも不溶性の沈殿を生成させない結果優れた殺菌消毒力が保持される、希釈用殺菌消毒剤組成物を提供する。本発明は、グルコン酸クロロヘキシジンを主成分とする水性液剤であって: (1) グルコン酸クロロヘキシジンを 1~10 w/v%; (2) HLB が 10~15 で、かつ凝固点が 35°C 以下であるポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルから選ばれる一種または二種以上を 1~10 w/v%; (3) 炭素数 2~6 を有する水溶性の有機モノカルボン酸を 0.001~0.5 w/v%; および (4) 水; を含有することを特徴とする希釈用殺菌消毒剤組成物に関する。

WO 2004/093859 A1

## 明細書

## 希釈用殺菌消毒剤組成物

## 技術分野

本発明は新規な殺菌消毒剤に関する。さらに詳しくは、本発明はグルコン酸クロルヘキシジンを含む希釈用殺菌消毒剤組成物において、

(1) 製剤安定性に優れ、

(2) 使用時に水道水等の無機イオンを含む水で希釈しても不溶性の沈殿を生成せず、その結果優れた殺菌消毒力が保持される、

新規な希釈用殺菌消毒剤組成物に関する。

## 10 背景技術

グルコン酸クロルヘキシジンは広範囲の微生物に作用し、低濃度でも良好な殺菌消毒力を示す。また、グルコン酸クロルヘキシジンは生体に対する刺激が少ない。グルコン酸クロルヘキシジンは、水溶液またはアルコール溶液として、手指、皮膚の消毒、手術部位の消毒、医療器具の消毒、皮膚の創傷部位の消毒、手術室、病室等の消毒等の用途に使用されている。

一般に、グルコン酸クロルヘキシジンを含む殺菌消毒剤には、その使用目的により大きく分けて2種類の製剤がある。

第1の製剤は、皮膚の消毒、手術部位の消毒、医療器具や手術室・病室の消毒、創傷皮膚の消毒等に使用される液剤である。

20 該液剤は、殺菌消毒の対象や程度により、グルコン酸クロルヘキシジンの濃度を使用時に調整して使用される。医療現場では一般に、5%ないし20%グルコン酸クロルヘキシジン水溶液を水またはアルコールで適時希釈して使用されている。希釈後の好適な濃度範囲は0.01~0.5重量%である。

第2の製剤は、手指の消毒のみに使用されるもので、希釈せずにそのまま使用される。このような製剤では、洗浄効果を付与するために高濃度の界面活性剤や発泡剤が配合されている。また、付着効果をもたせるために水溶性高分子などを加え、粘性が高められていることもある。

また、手指にすり込んで使用される速乾性の製剤もある。この製剤では、水で

洗い流す必要がない。この製剤では水溶性高分子等の配合により粘性を上げ、アルコールを高濃度で含有させることで速乾性が付与されている。

これらの製剤は医薬品として、殺菌消毒力の維持、および高い安定性が求められている。特に上記第1の製剤のような使用時に希釈して使用される製剤の場合

5、希釈前の製剤安定性だけでなく、希釈後の安定性も求められている。

クロルヘキシジンは、水に対しての溶解度が低い（20℃で0.08w/v%）。クロルヘキシジンは、グルコン酸塩とすることにより水に可溶となる（20℃で50w/v%以上）。また、クロルヘキシジンはある種の陰イオンとの間で水難溶性の塩を形成するという性質を有している。そのため、グルコン酸クロルヘキシジン溶液は、例えば一般の水道水を用いて希釈すると、水道水中に含まれる各種の陰イオン（ $\text{SO}_4^{2-}$ 、 $\text{NO}_3^-$ 、 $\text{Cl}^-$ 等）により水難溶性の塩を形成し、経時的に沈殿を生じることが知られている。また、グルコン酸クロルヘキシジン溶液は、各種の無機金属イオン（ $\text{Na}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 等）が存在すると、グルコン酸がこれらのイオンと塩を形成してしまい、不溶性の沈殿を生じやすくなる（古橋正吉、日本医事新報、No. 2734（1976））。

15 沈殿析出における最大の問題は、グルコン酸クロルヘキシジンが各種のイオン等によって製剤中または希釈液中で不溶化してしまうと、その殺菌消毒力が著しく低下することである。

したがって、希釈して使用されるグルコン酸クロルヘキシジン含有殺菌消毒剤組成物は、医薬品添付文書等により蒸留水を用いて希釈することが望ましいとされている。しかし、実際の現場では、水道水で希釈して使用される場合も多い。このため、各種のイオンを含有する水道水で希釈した場合であっても不溶物の析出しないグルコン酸クロルヘキシジンを含有する希釈用殺菌消毒剤組成物が望まれている。

25 グルコン酸クロルヘキシジンの陰イオンに対する安定化の方法としては、以下のものが知られている。

（1）特開平9-301858号公報に、0.001～0.05w/v%のグルコン酸クロルヘキシジンを含む水性液剤に特定の構造を有する多価カルボン酸ま

たはその塩を添加することにより、グルコン酸クロルヘキシジンを塩素イオンの存在下でも、水性液剤中に安定に維持する方法が示されている。

これは、組成上塩素イオンを含有することが多い点眼剤や点鼻剤のような水性液剤において、塩素イオンが存在していても、クエン酸等の多価カルボン酸又はその塩を存在させることにより、グルコン酸クロルヘキシジンの経時的な沈殿の発生が起らないことを開示している。しかし、一般に0.01 w/v %以下の低濃度ではクロルヘキシジンの塩酸塩等の溶解度（20℃で0.06 w/v %）から、沈殿は生じない。希釈用に調製されるグルコン酸クロルヘキシジン水性液剤の場合は、その濃度が通常5 w/v %程度と高いため、これらの多価カルボン酸類やその塩等を添加すると製剤中に沈殿が生じる。

また、水道水には総硬度300 ppm以下に相当するカルシウムイオン、マグネシウムイオンの他、カリウムイオン、ナトリウムイオンなどが含まれる。また、これらの金属イオンに相当する量の陰イオンとして、塩素イオンの他、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出を促進する硫酸イオンや硝酸イオンがそれぞれ数10 ppm以上含まれている。これらがグルコン酸クロルヘキシジンからの不溶物生成の原因となるため、グルコン酸クロルヘキシジン含有水性液剤を、水道水を用いて希釈する場合の沈殿析出抑制の方法としては上記特開平9-301858号公報の方法では十分とはいえない。

（2）グルコン酸クロルヘキシジン含有水性液剤において、各種イオンによるクロルヘキシジンの沈殿析出を抑制するための手段として、非イオン性界面活性剤、好適にはノニルフェノキシポリ（エチレンオキシ）エタノールを添加する方法が知られている。しかし、ノニルフェノキシポリ（エチレンオキシ）エタノールは、環境ホルモン様物質の主な原因物質である。今後使用が制限される可能性があることから、代替品の開発が望まれている。非イオン性以外の界面活性剤、特にアニオン性や両性の界面活性剤を用いると、上記の無機イオンと同様に、グルコン酸あるいはクロルヘキシジンと塩や錯体を形成してしまう。

グルコン酸クロルヘキシジンに非イオン性界面活性剤を添加した殺菌消毒剤は、これまでも多くの提案がなされている。

例えば、特公平6-31417号公報には、クロルヘキシジン塩、ノニルフェノキシポリ（エチレンオキシ）エタノール界面活性剤、脂肪酸ポリエチレングリコールジエステルまたは脂肪酸アミド、ラノリン界面活性剤のポリエチレングリコールエーテル、および水からなる抗菌洗浄剤が示されている。

- 5 特許第2961556号公報には、水性溶媒中に、グルコン酸クロルヘキシジン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、脂肪酸ジエタノールアミド、アルキルジメチルアミンオキサイド、およびマクロゴールのそれぞれ特定量を含む、皮膚消毒用組成物が示されている。

10 しかし、これらの組成物は、手指への殺菌と洗浄を目的とするために、0.5～10w/v%のグルコン酸クロルヘキシジンに対して、界面活性剤の添加量が7～40w/v%と高く設定されており、手術部位や創傷皮膚の消毒、または医療器具の殺菌消毒に使用可能なものではない。また、これらの製剤は、水道水のように種々のイオンを含む水で希釈した場合の沈殿析出を抑制するためのものではなかった。

- 15 (3) 特開2000-273004号公報には、第四級アンモニウム塩系殺菌消毒剤又はビグアナイド系殺菌消毒剤の低級アルコール溶液に対して、凝固点が35℃以上のポリアルキレングリコール又は凝固点が35℃以上のアルキレングリコールの誘導体が特定量配合された、殺菌消毒剤組成物が示されている。これは、第四級アンモニウム塩系殺菌消毒剤又はビグアナイド系殺菌消毒剤の低級アルコール溶液に特定の物質を添加することで、皮膚刺激性を低減し、皮膚表面のカ  
20 サツキやベタツキ感などの使用後の触感を改良しようとするものである。水道水のように種々のイオンを含む水で希釈した場合の沈殿析出を抑制するためのものではない。

25 一般に、手術部位や創傷部位の消毒、あるいは医療器具の殺菌消毒に使用される殺菌消毒剤の場合は、殺菌消毒活性成分以外の成分はできるだけ含まないことが望ましい。特にグルコン酸クロルヘキシジンを主成分とする殺菌消毒剤においては、界面活性剤は、グルコン酸クロルヘキシジンの殺菌消毒力を低下させる要因となることに加え、適用部位への刺激性を誘発しやすいため、その添加量はで

きるだけ低くすることが望ましい。

また、非イオン性界面活性剤は、その配合量が必要以上に多いと、グルコン酸クロルヘキシジンをミセル中に取り込んで、その殺菌消毒力を低下してしまうことがある。しかし、逆に添加量を低減すると、安定化作用が低下し、沈殿析出抑

5 制効果も低くなる。

さらに、沈殿析出抑制に好適とされる非イオン性界面活性剤の場合でも、親油基や親水基の構造によってグルコン酸クロルヘキシジンの安定化効果に違いがあり、一定量添加しても沈殿析出を十分に抑制できない場合があることはあまり知られていなかった。

10 したがって、界面活性剤やアルコールの添加量が低く、かつ水道水で希釈した場合に、クロルヘキシジンの不溶性沈殿を生成させることなく、グルコン酸クロルヘキシジンの殺菌消毒力が損なわない、希釈用の殺菌消毒剤組成物の開発が求められている。

#### 発明の開示

15 本発明の目的は、

(1) 製剤安定性に優れ、

(2) 使用時に水道水等の無機イオン含有水を用いて希釈した場合でも不溶性の沈殿を生成させることなく、グルコン酸クロルヘキシジンを溶液中に安定に含有させることができ、その結果優れた殺菌消毒力が保持される、

20 希釈用殺菌消毒剤組成物を提供することにある。

そこで本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、グルコン酸クロルヘキシジン水溶液中に、特定の非イオン性界面活性剤および特定の有機酸を同時に含有させることによって、製剤安定性に優れ、水道水のように各種の無機イオンを含有する水で希釈しても、グルコン酸クロルヘキシジンを安定

25 に維持できることを見出し、更なる検討を行い、本発明を完成するに至った。

本発明は：

[1] グルコン酸クロルヘキシジンを主成分とする水性液剤であって：

(1) グルコン酸クロルヘキシジンを1～10w/v%；

(2) HLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下であるポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルから選ばれる一種または二種以上を1～10w/v%；

5 (3) 炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸を0.001～0.5w/v%；および

(4) 水；

を含有することを特徴とする希釈用殺菌消毒剤組成物；

[2]炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸が、酢酸、グルコン酸、およびグルコノデルタラクトンから選ばれる一種または二種以上である、上記[

10 1]に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物；

[3]さらに、炭素数1～3の水溶性アルコールを10w/v%以下含有する上記

[1]または[2]に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物；

[4]ポリオキシエチレンアルキルエーテルのアルキル鎖が炭素数10～14のアルキル基であり、およびポリオキシエチレンアルケニルエーテルのアルケニル鎖

15 が炭素数14～18のアルケニル基である上記[1]～[3]のいずれかに記載の希釈用殺菌消毒剤組成物；

[5]ポリオキシエチレンアルキルエーテルのエチレンオキサイドの付加モル数が7～20モルの範囲であり、およびポリオキシエチレンアルケニルエーテルのエチレンオキサイドの付加モル数が7～20モルの範囲である上記[1]～[4]のい

20 ずれかに記載の希釈用殺菌消毒剤組成物；

[6]グルコン酸クロルヘキシジンの含有量が4～6w/v%の範囲である上記[1]に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物；

[7] HLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下であるポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルから選ばれる

25 一種または二種以上の含有量が2～7w/v%の範囲である上記[1]に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物；

[8]炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸の含有量が0.01～0.2w/v%の範囲である上記[1]に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物；

[9]ポリオキシエチレンアルケニルエーテルが、ポリオキシエチレンオレイルエーテルである上記[1]～[8]のいずれかに記載の希釈用殺菌消毒剤組成物；

[10]上記[1]に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物を総硬度300mg/L以下の水またはエタノールで希釈し、グルコン酸クロルヘキシジン含量を0.05～0

5 . 5w/v%の範囲に調整した殺菌消毒剤；

[11]グルコン酸クロルヘキシジンを主成分とする水性液剤において、HLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下である、ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルから選ばれる一種または二種以上、および炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸を同時に配合

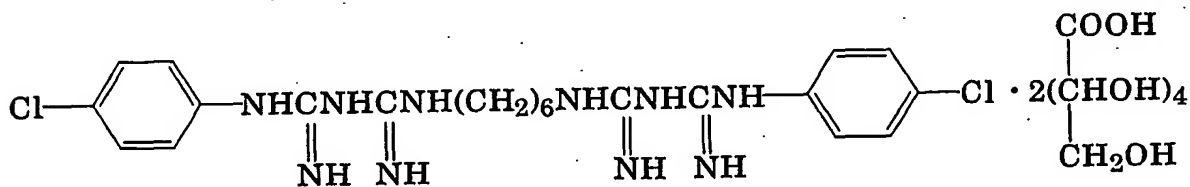
10 させることにより、硬水による希釈下でグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出を抑える方法；等に関する。

#### 発明の詳細な説明

以下、本発明を詳細に説明する。

15 本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、グルコン酸クロルヘキシジンを有効成分とする水性液剤である。

グルコン酸クロルヘキシジンは下記式で表される化合物である。



20

本発明で使用されるグルコン酸クロルヘキシジンは、薬学的に許容されるクロルヘキシジンの二グルコン酸塩であればよい。これは一般に日本薬局方グルコン酸クロルヘキシジン液（グルコン酸クロルヘキシジンとして19～21w/v%を含有する水溶液）として入手することができる。

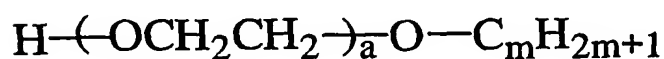
25 本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、水で希釈することにより目的に応じて任意の濃度に調整できるように、グルコン酸クロルヘキシジンを1～10w/v%



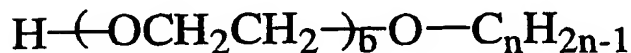
、好ましくは2～7 w/v %、より好ましくは4～6 w/v %含有するように調整される。

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物に含有される第2成分は、HLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下であるポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルから選ばれる一種または二種以上である。

ポリオキシエチレンアルキルエーテルは、一般式



、ポリオキシエチレンアルケニルエーテルは、一般式



のように表すことができる。

(ただし、a、bはエチレンオキサイド付加モル数、m、nはそれぞれアルキル鎖、アルケニル鎖の炭素数を表す整数を示す。)

HLBとは界面活性剤の親水-親油バランスを意味する(W. C. Griffin, J. Soc. Cosmetic Chemists, 1, 311 (1949) 参照)。なお、本明細書において、HLB値は、界面活性剤が親水基としてポリオキシエチレン鎖のみを含む場合の式として、

$$\text{HLB} = E / 5$$

(ただし、Eはオキシエチレン基の重量分率を示す。)

によって求められる(吉田時行ら、新版界面活性剤ハンドブック、p234、工学図書(1987)参照)。

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分のHLBが15を超えると、親水性が高くなりすぎて、界面活性剤としてのグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出抑制作用が低くなる傾向にある。逆に10未満になると、親油性が高く

なるため、水溶性であるグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出抑制作用が低くなる傾向にある。

また、凝固点が35℃を超えると、HLBが10～15の範囲であっても、界面活性剤の結晶性が高くなる。その結果、最終的に調製された水性液剤の低温安定性が低下する。

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分である、HLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下であるポリオキシエチレンアルキルエーテルは、飽和の脂肪族アルコールにエチレンオキサイドを種々のモル数で付加したものである。また、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分である、HLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下であるポリオキシエチレンアルケニルエーテルは、不飽和脂肪族アルコールにエチレンオキサイドを種々のモル数で付加したものである。本発明における第2成分としては、HLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下であるポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルから薬学的に許容される一種または二種以上を選択して使用することができる。

このうち、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分としては、例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルのアルキル鎖の炭素数が10～14のもの、またはポリオキシエチレンアルケニルエーテルのアルケニル鎖の炭素数が14～18のものから選択するのが好ましい。このようなポリオキシエチレンアルキルエーテルとしては、具体的には、例えば、ポリオキシエチレンデシルエーテル、ポリオキシエチレンウンデシルエーテル、ポリオキシエチレンドデシルエーテル（ポリオキシエチレンラウリルエーテルと記載されることもある）、ポリオキシエチレントリデシルエーテル、ポリオキシエチレンテトラデシルエーテルが挙げられる。ポリオキシエチレンアルケニルエーテルとしては、例えば、ポリオキシエチレンテトラデセニルエーテル、ポリオキシエチレンヘキサデセニルエーテル、ポリオキシエチレンオクタデセニルエーテル（例えば、ポリオキシエチレンオレイルエーテル等）等が挙げられる。アルキル鎖、アルケニル鎖は直鎖でも分枝鎖でもよい。しかし、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、医療器具の他

、皮膚上の手術部位表面や創傷部位へも適用されるため、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分としては、炭素数が偶数の直鎖アルキル（またはアルケニル）鎖を有するものが望ましい。これらは生体に対する安全性が比較的高い。

- 5      このとき、ポリオキシエチレンアルキルエーテルのアルキル鎖の炭素数が14を超えると、凝固点が高くなるために、グルコン酸クロルヘキシジンに対する安定化作用が低くなる傾向にある。ポリオキシエチレンアルケニルエーテルのアルケニル鎖の炭素数が18を超える場合も同様である。ポリオキシエチレンアルキルエーテルのアルキル鎖の炭素数が10未満になると、グルコン酸クロルヘキシジン  
10      ジンの沈殿析出抑制作用が低くなる傾向にある。ポリオキシエチレンアルケニルエーテルのアルケニル鎖の炭素数が14未満である場合も同様である。

- 本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分としては、上記の炭素数が偶数の直鎖アルキル（またはアルケニル）基を有するもののうちでも、経済性等の面から、入手が容易でかつ医薬品としての使用実績を持つものが好ましい。具  
15      体的には、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、またはポリオキシエチレンオレイルエーテルが好適なものとして挙げられる。

- また、一般にポリオキシエチレンアルキルエーテルやポリオキシエチレンアルケニルエーテルの凝固点は、アルキル（アルケニル）鎖長とエチレンオキサイド付加モル数で決まる。したがって、上記のポリオキシエチレンアルキルエーテル  
20      またはポリオキシエチレンアルケニルエーテルの中から、凝固点が35℃以下となるようなエチレンオキサイド付加物が選択される。

- このうち、ポリオキシエチレンアルキルエーテルのエチレンオキサイドの付加モル数はアルキル鎖長によって異なるが、アルキル鎖長が10～14の場合は、エチレンオキサイドの付加モル数が7～20、好ましくは7～15モルであるものから選択することができる。また、ポリオキシエチレンアルケニルエーテルのエチレンオキサイドの付加モル数はアルケニル鎖長によって異なるが、アルケニル鎖長が14～18の場合は、エチレンオキサイドの付加モル数が7～20モル  
25      であるものから選択することができる。

このとき、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルケ  
ニルエーテルのエチレンオキサイドの付加モル数が20モルを超えると、凝固点  
が上昇するだけでなく、親水性が高くなりすぎる結果、グルコン酸クロルヘキシ  
ジンの沈殿析出抑制作用が低くなる傾向にある。逆に7モル未満になると、水へ  
5 の溶解度が低くなる結果、均一な水性液剤を調製できなくなる傾向にある。

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分の好適なものとしては、具  
体的には、エチレンオキサイド付加モル数が7~15であるポリオキシエチレン  
ラウリルエーテル、またはエチレンオキサイド付加モル数が7~20であるポリ  
オキシエチレンオレイルエーテルが挙げられる。その中でもより好適なものとし  
10 ては、エチレンオキサイド付加モル数が7~11であるポリオキシエチレンラウ  
リルエーテル、またはエチレンオキサイド付加モル数が7~15であるポリオキ  
シエチレンオレイルエーテルが挙げられる。

このうち、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分として特に好適  
なものとしては、エチレンオキサイド付加モル数が9~12であるポリオキシエ  
15 チレンオレイルエーテルが挙げられる。本発明においては、第2成分として比較  
的長鎖のアルキル基を有するポリオキシエチレンオレイルエーテルを選択するこ  
とにより、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出に対する安定性のみならず、  
皮膚への安全性に優れた良好な希釈用殺菌消毒剤組成物を調製することができる  
。

20 界面活性剤のHLBは、低HLBのものと高HLBのものを混合することによ  
り任意のHLBに調整することができることが知られている。本発明における第  
2成分も同様に、最終的なHLBが10~15で、かつ凝固点が35℃以下とな  
るように、ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアル  
ケニルエーテルの中から二種以上を選択し、混合して使用することも可能である  
。

25 本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第2成分の含有量は、最終的に調製  
される希釈用殺菌消毒剤組成物中、好ましくは1~10w/v%の範囲から、よ  
り好ましくは2~7w/v%の範囲から、さらに好ましくは3~5w/v%の範

囲から選択される。

このとき、含有量が10 w/v %を超えると、希釈時にグルコン酸クロルヘキシジン殺菌消毒力を低下させる場合がある。逆に1 w/v %未満になると、希釈時に十分なグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出抑制作用を得ることができなくなり、好ましくない。

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第3成分は、炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸である。これを上記第2成分と合わせて添加することにより、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出抑制作用が著しく向上される。

- 10 本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第3成分としては、炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸の中から、薬学的に許容されるものを適宜選択することができる。本明細書において「有機モノカルボン酸」というときは特に言及しない限り、その脱水物を含む意味に用いる。炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸としては、具体的には、例えば、酢酸、プロピオン酸、
- 15 乳酸、グルコン酸、またはグルコノデルタラクトンなどが挙げられる。グルコノデルタラクトンは水中で容易にグルコン酸に変化することが知られている。このうち、本発明の第3成分として、好ましくは、酢酸、グルコン酸、およびグルコノデルタラクトンから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

- 本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第3成分として特に好適なものとしては、グルコン酸またはその脱水物であるグルコノデルタラクトン（グルコノ- $\delta$ -ラクトンと記載されることもある）が挙げられる。これらの第3成分を用いることにより、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出に対する安定性のみならず、皮膚への安全性に優れた良好な希釈用殺菌消毒剤組成物を調製することができる。

- 25 ここで、クエン酸や酒石酸等の多価カルボン酸は、通常医薬品のpH調整剤等として汎用されているカルボン酸であるが、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出抑制作用が低いか、逆に沈殿析出を促進させる恐れがあるため本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物への添加は好ましくない。さらに、クエン酸や酒石酸等の多

価カルボン酸の金属塩（ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩など）の添加も、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出を促進する場合があるため、好ましくない。

5 本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第3成分である、炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸の含有量は、0.001～0.5w/v%の範囲から、より好ましくは0.01～0.2w/v%の範囲から、さらに好ましくは0.02～0.1w/v%の範囲から選択される。

10 第3成分の含有量が0.001w/v%より低いと、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出抑制作用が低下する傾向にある。逆に0.5w/v%を超えると、最終的に調製される希釈用殺菌消毒剤組成物のpHが低くなり、グルコン酸クロルヘキシジンやその他の成分の分解を促進したり、皮膚刺激性が高まる可能性があるため、好ましくない。

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、前記第1～第3成分が第4成分である水に溶解した水性液剤である。

15 本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第4成分としては、一般に医薬品用途に用いられる水の中から、適宜選択して使用すればよく、具体的には、常水や精製水の他、注射用水などが例示される。ここでいう精製水とは、イオン交換、超ろ過、蒸留、またはそれらの組み合わせによって精製された水である。

20 その中でも、常水は使用する際の硬度によって、最終的に調製された希釈用殺菌消毒剤組成物の長期保存性が低下したり、希釈後の沈殿析出抑制作用が低くなる場合があるため、精製水または注射用水を用いるのが好ましい。

また、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、前記第1～第4成分に加えて、さらに第5成分として炭素数1～3の水溶性アルコールを含有することができる。

25 本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物における第5成分は、炭素数1～3の水溶性アルコールのうち、薬学的に許容されるものであればよい。これらは、最終的に調製される希釈用殺菌消毒剤組成物に対して、10w/v%以下、好ましくは5w/v%以下になるように含有させることにより、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物の殺菌消毒力を低下させることなく、希釈後の沈殿析出抑制作用をさらに向

上させることができる。

炭素数1～3の水溶性アルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノールのようなアルコール類の他、プロピレングリコールやグリセリンなどのような多価アルコール類が挙げられる。このうち、最終的に調製される希釈用殺菌消毒剤組成物の安全性の面から、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、プロピレングリコール（1，2-プロパンジオール）、グリセロール（1，2，3-プロパントリオール）が好ましく、さらにその中でもエタノールまたは2-プロパノールがより好ましく、その中でも特に2-プロパノールが好ましい。

10      また、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物には、前記第1～第5成分の他にも、第2成分および第3成分によるグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出抑制作用に直接影響を与えない範囲で、グルコン酸クロルヘキシジン以外の殺菌成分や安定化剤（マクロゴール400、D-マンニトール、D-ソルビトール等）などの他、外用剤であることを示すための色素（赤色2号、赤色3号、赤色102号等）や香料などを添加すること  
15      もできる。

なお、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物に用いる安定化剤としては、例えば、マクロゴール等が挙げられる。しかし、マクロゴール類のうちでも、凝固点が35℃を超えるものは前記の第2成分および第3成分の作用を低下させたり、保存中に析出する場合がある。したがって、マクロゴールを含有させる場合は、前記第2成分と同様に凝固点が35℃以下のものを使用することが望ましい。また、その添加量は2w/v%以下の範囲にするのが好ましい。

20      本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、一般的に用いられる医薬用水性液剤の調製方法によって調製することができる。各成分の添加方法や攪拌条件等については特に限定されないが、本発明の目的である、グルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出抑制作用を十分に発揮させるためには、下記の方法が望ましい。

（1）あらかじめ40～80℃の範囲で第4成分である水中に第2成分を溶解させる。

(2) 40～60℃の範囲で主成分である第1成分（即ち、グルコン酸クロルヘキシジン）を加えて十分に攪拌する。

(3) 次いで20～35℃の範囲に冷却し、第3成分やその他の成分を加えていく。

- 5      また、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物のpHは、グルコン酸クロルヘキシジンの安定性や生体への安全性を考慮して、通常、4～7の範囲になるように調製される。

10      このように、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、特定の非イオン界面活性剤と特定の有機モノカルボン酸を同時に含有させることにより、硬水で希釈した場合のグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出を抑制することができる。そのため、希釈使用を目的とした殺菌消毒剤組成物として、希釈に用いる水が限定されることなく、使用の目的に応じて幅広く使用することができる。また、その際希釈に用いる水としては、総硬度300mg/L以下、好ましくは200mg/L以下、さらに好ましくは100mg/L以下の水を用いることが好ましい。

- 15      本明細書において、総硬度とは永久硬度と一時硬度を合わせたものを意味し、水中に含まれる二価金属イオンの含量（mg/L）を炭酸カルシウムの量に換算した数値である。

20      また、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、使用の目的に応じて、種々の濃度になるように水またはエタノールで希釈して使用すればよい。該希釈用のエタノールは含水エタノールであってもよい。具体的には、例えば、手指・皮膚の消毒、手術部位（手術野）の皮膚の消毒、医療器具の消毒、あるいは皮膚の創傷部位や手術室・病室等の消毒等に使用することができる。その際、グルコン酸クロルヘキシジンの濃度は0.05～0.5w/v%の範囲となるように適宜希釈して使用すればよい。

25

#### 実施例

次に、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物を、実施例を挙げてさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例のみにより限定されるものではない。

#### [実施例1]



表1に示す組成に従って、グルコン酸クロルヘキシジン5w/v%を含有する、希釈用殺菌消毒剤組成物を調製した。

あらかじめ精製水を用いて10w/v%となるように調整したポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル(日本薬局方ラウロマクロゴール)の水溶液20mLを200mL容ガラス製ビーカーに秤取った。次に、約50℃に加温した後、そこにグルコン酸クロルヘキシジン液(日本薬局方)25mLを攪拌しながら添加した。次いで、その混合液を約30℃まで冷却した後、あらかじめ調製しておいたグルコノ-δ-ラク톤の25w/v%水溶液0.4mL、および食用赤色2号の0.1w/v%水溶液5mLを加えて十分に攪拌した。そして、最終的に精製水を用いて全量が100mLとなるように調整した。

色素は、外用剤であることを示すためにグルコン酸クロルヘキシジン含有殺菌消毒剤で汎用されているものを使用した。調製後のpHは4.8であった。

なお、調製に用いたグルコン酸クロルヘキシジン液(日本薬局方)は、グルコン酸クロルヘキシジン19.0~21.0w/v%を含有する。

#### 15 [実施例2~22、比較例1~38]

表1~12に示す組成に従い、それぞれ液体の希釈用殺菌消毒剤組成物を調製した。

調製方法は実施例1に従った。

各組成において、界面活性剤は10w/v%を含有する水溶液として(ただし、実施例12の場合のみ20w/v%を含有する水溶液として)表中の量を加えた。有機モノカルボン酸およびマクロゴールは25w/v%を含有する水溶液として表中の量を加えた。また、色素(食用赤色2号)は0.1w/v%を含有する水溶液として表中の量を加えた。濃グリセリン、エタノールおよび2-プロパノールは希釈せずに表中の量を加えた。次いで、これらを攪拌、混合し、最終的に精製水を用いて100mLに液量調整することにより調製を行った。

また、各製剤の調製直後の性状およびpHの測定結果はそれぞれ表1~12に示した。

各製剤の調製に用いたポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびその他の界

面活性剤のHLB、凝固点は表13および表14の通りである。表中、各界面活性剤に示した括弧内はエチレンオキサイドまたはプロピレンオキサイドの付加モル数を示している。表15は調製に用いた有機カルボン酸やその塩を示したものである。

- 5 また、グルコノ- $\delta$ -ラク톤は食品添加物グレードを用いた。エタノール、2-プロパノール、濃グリセリン、マクロゴール類およびエデト酸二ナトリウムは日本薬局方適合品を用いた。色素は食品添加物グレードを用いた。その他の成分についてはナカライテスク（株）製試薬を用いた。さらに全ての実施例および比較例において調製には精製水を用いた。なお、調製に用いたマクロゴール15
- 10 40の凝固点は46℃、マクロゴール4000の凝固点は56℃であった。

表1

成分名	製剤処方				
	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル	2g	2g	2g	2g	2g
グルコノ- $\delta$ -ラクトン	0.1g	0.15g	—	—	—
酢酸	—	—	0.025g	—	—
クエン酸	—	—	—	—	0.05g
食用赤色2号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後のpH	4.8	4.4	5.0	5.8	4.6

表 2

成分名	製剤処方				
	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	比較例3
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(10)オレイルエーテル	4g	4g	4g	2g	4g
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル	—	—	—	2g	—
グルコノ- $\delta$ -ラクトン	0.1g	0.05g	0.1g	—	—
酢酸	—	—	—	0.025g	—
濃グリセリン	—	—	1.0g	—	—
2-プロパノール	—	4mL	—	4mL	4mL
食用赤色2号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後のpH	4.8	4.9	4.8	4.9	5.8

表 3

成分名	製剤処方				
	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(10)オレイルエーテル	5g	5g	—	2.5g	7.5g
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル	—	—	3g	2.5g	—
グルコノ- $\delta$ -ラクトン	0.05g	0.075g	0.1g	—	0.1g
酢酸	—	—	—	0.025g	—
D-マンニトール	—	—	0.2g	—	—
2-プロパノール	4mL	4mL	4mL	—	—
食用赤色2号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後のpH	4.9	4.8	4.8	4.9	4.8

表 4

成分名	製剤処方				
	実施例13	実施例14	比較例4	比較例5	比較例6
グルコン酸クロルヘキシ ジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(10)オ レイルエーテル	4g	4g	4g	4g	4g
グルコノ- $\delta$ -ラク ト ン	0.02g	0.05g	—	—	—
酢酸	0.01g	—	—	—	—
クエン酸	—	—	0.1g	—	0.1g
酒石酸	—	—	—	0.05g	—
クエン酸三ナトリウム	—	—	—	—	0.4g
マクロゴール400	—	1.0g	—	—	—
2-プロパノール	2mL	2mL	2mL	2mL	2mL
食用赤色2号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	白濁
調製直後の pH	5.0	4.9	4.4	4.5	

表 5

成分名	製剤処方				
	比較例7	比較例8	比較例9	比較例10	比較例11
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル	2g	2g	2g	2g	2g
クエン酸	0.1g	—	—	—	—
酒石酸二ナトリウム	0.5g	0.5g	—	—	—
リンゴ酸二ナトリウム	—	—	0.2g	—	—
グルコン酸ナトリウム	—	—	—	0.5g	—
酢酸ナトリウム	—	—	—	—	0.1g
2-プロパノール	4mL	4mL	4mL	4mL	4mL
食用赤色2号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後のpH	4.6	6.0	5.9	5.9	6.1

表 6

成分名：	製剤処方				
	実施例15	実施例16	実施例17	比較例12	比較例13
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(7)ラウリルエーテル	3g	—	—	—	—
ポリオキシエチレン(11)ラウリルエーテル	—	3g	5g	—	—
ポリオキシエチレン(20)ラウリルエーテル	—	—	—	3g	—
ポリオキシエチレン(30)ラウリルエーテル	—	—	—	—	3g
グルコノ- $\delta$ -ラクトン	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
グルコン酸カルシウム	—	—	0.2g	—	—
エタノール	4mL	4mL	4mL	4mL	4mL
食用赤色2号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後のpH	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8

表 7

成分名	製剤処方				
	実施例18	実施例19	実施例20	実施例21	実施例22
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(7)オレイルエーテル	4g	—	—	2g	2g
ポリオキシエチレン(12)オレイルエーテル	—	4g	—	2g	—
ポリオキシエチレン(15)オレイルエーテル	—	—	4g	—	—
ポリオキシエチレン(20)オレイルエーテル	—	—	—	—	2g
グルコノ- $\delta$ -ラクトン	0.1g	0.05g	0.1g	0.1g	—
酢酸	—	—	—	—	0.025g
食用赤色2号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後のpH	4.8	4.9	4.8	4.8	4.9



表 8

成分名	製剤処方				
	比較例14	比較例15	比較例16	比較例17	比較例18
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(13)セチルエーテル	4g	4g	4g	—	—
ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(8)セチルエーテル	—	—	—	4g	4g
グルコノ- $\delta$ -ラクトン	—	0.1g	—	—	0.1g
酢酸	—	—	0.025g	—	—
2-プロパノール	4mL	4mL	4mL	4mL	4mL
食用赤色2号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後のpH	5.8	4.8	5.0	5.9	4.8

表 9

成分名	製剤処方				
	比較例19	比較例20	比較例21	比較例22	比較例23
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール	4g	4g	—	—	—
ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール	—	—	4g	4g	—
ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	—	—	—	—	4g
グルコノ- $\delta$ -ラクトン	—	0.1g	—	0.1g	0.1g
2-プロパノール	4mL	4mL	4mL	4mL	4mL
食用赤色2号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後のpH	5.8	4.8	5.9	4.8	4.9

表 10

成分名	製剤処方				
	比較例24	比較例25	比較例26	比較例27	比較例28
グルコン酸クロルヘキシ ジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
マクロゴール400	4g	—	—	—	—
マクロゴール1540	—	4g	—	—	—
マクロゴール4000	—	—	2g	—	—
グルコノ- $\delta$ -ラクト ン	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	—
酢酸	—	—	—	—	0.025g
2-プロパノール	4mL	4mL	4mL	4mL	4mL
食用赤色2号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
調製直後のpH	4.8	4.9	4.8	4.8	4.8

表 1 1

成分名	製剤処方				
	比較例29	比較例30	比較例31	比較例32	比較例33
グルコン酸クロルヘキシ ジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
グルコノ- $\delta$ -ラク ト ン	—	—	0.1g	—	0.1g
酒石酸	0.1g	—	—	—	—
酒石酸二ナトリウム	—	0.2g	—	—	—
リンゴ酸二ナトリウム	—	—	0.2g	—	—
クエン酸	—	—	—	0.1g	—
クエン酸三ナトリウム	—	—	—	—	0.5g
2-プロパノール	4mL	4mL	4mL	4mL	4mL
食用赤色2号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	赤色澄明	白濁	白濁	白濁	白濁
調製直後のpH	4.3				

表 1 2

成分名	製剤処方				
	比較例34	比較例35	比較例36	比較例37	比較例38
グルコン酸クロルヘキシジン液	25mL	25mL	25mL	25mL	25mL
ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル	—	3g	—	3g	3g
ラウリル硫酸ナトリウム	2g	2g	—	—	—
ステアリン酸ナトリウム	—	—	2g	2g	—
グルコノ- $\delta$ -ラクトン	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	—
エデト酸二ナトリウム	—	—	—	—	0.1g
2-プロパノール	4mL	4mL	4mL	4mL	4mL
食用赤色2号	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
精製水	適量	適量	適量	適量	適量
計	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
調製直後の性状	白濁	白濁	白濁	白濁	白濁
調製直後の pH					

表 1 3

調製に用いた界面活性剤 (1)

界面活性剤	グレード	凝固点 (°C)	HLB*
ポリオキシエチレン(7)ラウリル エーテル	日本薬局方	10	12.5
ポリオキシエチレン(9)ラウリル エーテル	日本薬局方	22	13.6
ポリオキシエチレン(11)ラウリル エーテル	日本薬局方	26	14.5
ポリオキシエチレン(20)ラウリル エーテル	日本薬局方	34	16.5
ポリオキシエチレン(30)ラウリル エーテル	日本薬局方	43	17.5
ポリオキシエチレン(7)オレイル エーテル	医薬品添加物規格	18	10.7
ポリオキシエチレン(10)オレイル エーテル	医薬品添加物規格	23	12.5
ポリオキシエチレン(12)オレイル エーテル	医薬品添加物規格	25	13.3
ポリオキシエチレン(15)オレイル エーテル	医薬品添加物規格	28	14.2
ポリオキシエチレン(20)オレイル エーテル	医薬品添加物規格	35	15.4

\*) 吉田時行ら、新版界面活性剤ハンドブック、工学図書 (1987)

表 1 4

調製に用いた界面活性剤 (2)

界面活性剤	グレード	凝固点 (°C)	H L B*
ポリオキシエチレン(13)セチルエーテル	医薬品添加物規格	36	14. 1
ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(8)セチルエーテル	医薬品添加物規格	37	14. 8
ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール	医薬品添加物規格	20以下	8. 6
ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	医薬品添加物規格	50	13. 8
ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール	医薬品添加物規格	56	16. 0
ラウリル硫酸ナトリウム	日本薬局方	—	約40
ステアリン酸ナトリウム	医薬品添加物規格	—	18

\*) 吉田時行ら、新版界面活性剤ハンドブック、工学図書 (1987)

表 1 5

調製に用いた有機カルボン酸またはその塩の分子量

有機カルボン酸またはその塩		分子量
配合名	使用した試薬	
グルコノ- $\delta$ -ラク ン	グルコノ- $\delta$ -ラクトン	178.14
酢酸	酢酸	60.05
グルコン酸ナトリウム	グルコン酸ナトリウム	218.14
グルコン酸カルシウム	グルコン酸カルシウム一水和物	448.39
酢酸ナトリウム	酢酸ナトリウム三水和物	136.08
クエン酸	クエン酸一水和物	210.14
クエン酸三ナトリウム	クエン酸三ナトリウム二水和物	294.10
酒石酸	L-酒石酸	150.09
酒石酸二ナトリウム	酒石酸二ナトリウム二水和物	230.08
リンゴ酸二ナトリウム	DL-リンゴ酸二ナトリウム1/2 水和物	187.06

調製の結果、実施例1～22および比較例1～5、比較例7～29はいずれも  
 5 澄明な液として得られたが、比較例6および比較例30～38は調製時に白濁し  
 てしまい、最終的に澄明な液として得ることができなかった。

以上の結果から、本発明の目的とする、グルコン酸クロルヘキシジンを含有し  
 た希釈用殺菌消毒剤組成物を調製する場合には、水溶性の多価カルボン酸もしくは  
 10 その塩類、有機キレート剤、アニオン性界面活性剤等はやはり配合が困難であ  
 ることがわかる。

#### 〔試験例1〕 保存試験

調製した各希釈用殺菌消毒剤組成物のうち、澄明な液として得られた実施例1  
 ～22、および比較例1～5、比較例7～29について、それぞれ調製した製剤



を透明のガラス製サンプル管に入れ、5℃保冷库に7日間保管した後の性状を調べた。結果を表16および17に示す。

表16

## 実施例

製剤処方	外観性状		製剤処方	外観性状	
	調製直後	5℃、7日保存後		調製直後	5℃、7日保存後
1	赤色澄明	赤色澄明	2	赤色澄明	赤色澄明
3	赤色澄明	赤色澄明	4	赤色澄明	赤色澄明
5	赤色澄明	赤色澄明	6	赤色澄明	赤色澄明
7	赤色澄明	赤色澄明	8	赤色澄明	赤色澄明
9	赤色澄明	赤色澄明	10	赤色澄明	赤色澄明
11	赤色澄明	赤色澄明	12	赤色澄明	赤色澄明
13	赤色澄明	赤色澄明	14	赤色澄明	赤色澄明
15	赤色澄明	赤色澄明	16	赤色澄明	赤色澄明
17	赤色澄明	赤色澄明	18	赤色澄明	赤色澄明
19	赤色澄明	赤色澄明	20	赤色澄明	赤色澄明
21	赤色澄明	赤色澄明	22	赤色澄明	赤色澄明

表 1 7

比較例

製剤処方	外観性状		製剤処方	外観性状	
	調製直後	5℃、7日保存後		調製直後	5℃、7日保存後
1	赤色澄明	赤色澄明	2	赤色澄明	赤色澄明
3	赤色澄明	赤色澄明	4	赤色澄明	赤色澄明
5	赤色澄明	赤色澄明	7	赤色澄明	固形物析出
8	赤色澄明	赤色澄明	9	赤色澄明	固形物析出
10	赤色澄明	赤色澄明	11	赤色澄明	赤色澄明
12	赤色澄明	赤色澄明	13	赤色澄明	赤色澄明
14	赤色澄明	赤色澄明	15	赤色澄明	赤色澄明
16	赤色澄明	赤色澄明	17	赤色澄明	赤色澄明
18	赤色澄明	赤色澄明	19	赤色澄明	赤色澄明
20	赤色澄明	赤色澄明	21	赤色澄明	赤色澄明
22	赤色澄明	赤色澄明	23	赤色澄明	赤色澄明
24	赤色澄明	赤色澄明	25	赤色澄明	固形物析出
26	赤色澄明	固形物析出	27	赤色澄明	赤色澄明
28	赤色澄明	赤色澄明	29	赤色澄明	結晶析出

その結果、多価カルボン酸や多価カルボン酸塩を配合した比較例 7、9、および高凝固点のポリエチレングリコールを配合した比較例 25 および比較例 26 では固形物の析出が認められた。また界面活性剤を添加せずに多価カルボン酸である酒石酸を配合した比較例 29 では結晶の析出が認められた。

以上の結果から、本発明の目的とする、グルコン酸クロルヘキシジンを含有した希釈用殺菌消毒剤組成物を調製する場合、多価カルボン酸（塩）や、凝固点が高いポリアルキレングリコールは配合が困難であることがわかる。

〔試験例 2〕 希釈試験

調製した各希釈用殺菌消毒剤組成物のうち、調製時に澄明な液として得られた実施例 1～22、および比較例 1～5、7～29 について、2 種類のモデル常水を用いて希釈試験を行った。

すなわち、ガラス製の透明サンプル管にモデル常水を入れ、そこに各希釈用殺菌消毒剤組成物を 50 倍希釈となるように添加し、直ちに試験管ミキサーで 10 秒間攪拌した後、室温下、静置状態で沈殿の析出を経時的に肉眼観察した。試験は各製剤につき 5 本ずつ実施した。沈殿の析出のスコアは、試験を行った 5 本のうち、沈殿の析出が認められたサンプル管の本数で表した。

まず、モデル常水 1 として、総硬度を日本国内の水道水基準の上限 (300 mg/L 以下) に近い約 285 mg/L に調整したものを使用した結果を表 18～表 21 に示す。

なお、使用したモデル常水 1 には、以下のイオンが含まれている。

カルシウムイオン：74.5 mg/L

マグネシウムイオン：24.8 mg/L

15 ナトリウムイオン：78.7 mg/L

塩素イオン：158.6 mg/L

硫酸イオン：218.5 mg/L

硝酸イオン：9.7 mg/L

また、前記のモデル常水 1 を精製水で 3 倍に希釈して総硬度を約 95 mg/L に調整したもの (モデル常水 2) を用いて同様に希釈試験を行い、沈殿の析出を観察した。結果を表 22～表 25 に示す。

表 18～表 25 の結果から明らかなように、澄明に調製された希釈用殺菌消毒剤組成物のうちでも、第 2 成分の界面活性剤のみを用いた場合や、第 3 成分の有機モノカルボン酸のみを用いた場合、あるいは第 2 成分である界面活性剤に第 3 成分以外のカルボン酸またはその塩を組み合わせた場合には沈殿析出を十分に抑制することができなかった。それに対して、本発明の各希釈用殺菌消毒剤組成物においては、第 2 成分である界面活性剤および第 3 成分である有機モノカルボン酸を同時に用いた場合は、いずれの例においても沈殿析出抑制作用が著しく向上

した。

以上の結果は、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物が、水道水のような硬度を有する水で希釈した場合のグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出に対して、高い安定性を有することを証明するものである。

# 5 表 1 8

希釈用殺菌消毒剤組成物の沈殿析出スコア(1)(モデル常水1使用、50倍希釈)

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30分以内	1時間後	2時間後	3時間後	4時間後	5時間後	6時間後	8時間後	24時間後
実施例	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 1 9

希釈用殺菌消毒剤組成物の沈殿析出スコア(2)(モデル常水1使用、50倍希釈)

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30分以 内	1時間 後	2時間 後	3時間 後	4時間 後	5時間 後	6時間 後	8時間 後	24時 間後
実 施 例	1 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 3	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	1 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 6	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	1 7	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	1 8	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	1 9	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	2 0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	2 1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	2 2	0	0	0	0	0	0	0	1	1

表 2 0

希釈用殺菌消毒剤組成物の沈殿析出スコア(3)(モデル常水1使用、50倍希釈)

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30分以 内	1時間 後	2時間 後	3時間 後	4時間 後	5時間 後	6時間 後	8時間 後	24時 間後
比較 例	1	0	0	0	0	0	1	2	4	5
	2	0	0	5	5	5	5	5	5	5
	3	0	0	0	0	0	0	2	5	5
	4	0	0	5	5	5	5	5	5	5
	5	0	0	1	2	2	3	4	5	5
	7	0	1	3	5	5	5	5	5	5
	8	0	0	1	2	4	5	5	5	5
	9	0	0	1	2	5	5	5	5	5
	10	0	0	0	0	2	3	4	5	5
	11	0	0	0	0	0	1	3	5	5
	12	0	0	2	4	5	5	5	5	5
	13	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	14	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	15	5	5	5	5	5	5	5	5	5

表 2 1

希釈用殺菌消毒剤組成物の沈殿析出スコア(4)(モデル常水1使用、50倍希釈)

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30分以 内	1時間 後	2時間 後	3時間 後	4時間 後	5時間 後	6時間 後	8時間 後	24時 間後
比較例	16	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	17	0	0	5	5	5	5	5	5	5
	18	0	0	5	5	5	5	5	5	5
	19	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	20	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	21	2	5	5	5	5	5	5	5	5
	22	2	5	5	5	5	5	5	5	5
	23	3	5	5	5	5	5	5	5	5
	24	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	25	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	26	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	27	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	28	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	29	5	5	5	5	5	5	5	5	5

表 2 2

希釈用殺菌消毒剤組成物の沈殿析出スコア(5)(モデル常水2使用、50倍希釈)

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30分以 内	1時間 後	2時間 後	3時間 後	4時間 後	5時間 後	6時間 後	8時間 後	24時 間後
実 施 例	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0



表 2 3

希釈用殺菌消毒剤組成物の沈殿析出スコア(6)(モデル常水2使用、50倍希釈)

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30分以 内	1時間 後	2時間 後	3時間 後	4時間 後	5時間 後	6時間 後	8時間 後	24時 間後
実 施 例	1 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2 2	0	0	0	0	0	0	0	0	1

表 2 4

希釈用殺菌消毒剤組成物の沈殿析出スコア(7)(モデル常水2使用、50倍希釈)

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30分以 内	1時間 後	2時間 後	3時間 後	4時間 後	5時間 後	6時間 後	8時間 後	24時 間後
比較例	1	0	0	0	0	0	1	2	3	4
	2	0	0	1	1	2	3	4	5	5
	3	0	0	0	0	0	0	1	3	4
	4	0	0	0	0	1	2	4	5	5
	5	0	0	1	2	2	3	4	5	5
	7	0	0	1	2	5	5	5	5	5
	8	0	0	0	1	2	3	4	5	5
	9	0	0	0	0	2	2	3	5	5
	10	0	0	0	0	1	1	4	4	4
	11	0	0	0	0	0	1	2	3	4
	12	0	0	1	2	3	4	5	5	5
	13	0	1	2	3	5	5	5	5	5
	14	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	15	0	5	5	5	5	5	5	5	5

表 2 5

希釈用殺菌消毒剤組成物の沈殿析出スコア(8)(モデル常水2使用、50倍希釈)

製剤No.		希釈後静置時間毎の沈殿析出スコア								
		30分以 内	1時間 後	2時間 後	3時間 後	4時間 後	5時間 後	6時間 後	8時間 後	24時 間後
比較例	16	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	17	0	0	5	5	5	5	5	5	5
	18	0	0	5	5	5	5	5	5	5
	19	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	20	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	21	0	2	5	5	5	5	5	5	5
	22	0	2	5	5	5	5	5	5	5
	23	0	3	5	5	5	5	5	5	5
	24	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	25	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	26	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	27	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	28	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	29	5	5	5	5	5	5	5	5	5

## 〔試験例3〕 pH安定性試験

次に、実施例1、実施例5、実施例7および比較例1、比較例3の各製剤について、それぞれポリエチレン製の遮光瓶に入れて密栓し、40℃および50℃保存下におけるpH安定性試験を行った。結果を表26、27に示す。

表26、27から明らかなように、実施例1、実施例5および実施例7では、試験期間中のpH値の変化がほとんどなく、安定であった。それに対し、比較例1および比較例3では、試験期間中のpH値の変化がいずれの条件においても実施例と比較して大きかった。これらの事実から、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成

物は、製剤としても安定であることがわかる。

表 2 6

各製剤の 4 0℃保存下における pH 変化

製剤処方	初期値	4 0℃保存		
		1 ヲ月後	3 ヲ月後	6 ヲ月後
実施例 1	4. 8	4. 9	4. 9	5. 1
実施例 5	4. 9	4. 9	4. 9	5. 0
実施例 7	4. 9	5. 0	5. 1	5. 2
比較例 1	5. 8	5. 8	6. 1	6. 5
比較例 3	5. 8	5. 9	6. 1	6. 5

5 表 2 7

各製剤の 5 0℃保存下における pH 変化

製剤処方	初期値	5 0℃保存			
		1 週後	2 週後	4 週後	8 週後
実施例 1	4. 8	4. 8	4. 9	4. 9	5. 0
実施例 5	4. 9	4. 9	5. 0	5. 0	5. 1
実施例 7	4. 9	5. 0	5. 1	5. 1	5. 1
比較例 1	5. 8	5. 9	6. 0	6. 2	6. 7
比較例 3	5. 8	5. 8	5. 9	6. 1	6. 5

前述の表 1 6～表 2 7 の結果から明らかなように、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、総硬度 9 0～2 9 0 m g / L の水で希釈した場合でもグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出に対して高い安定性を有しており、しかも製剤としての安定性に優れたものであることがわかる。

#### 産業上の利用可能性

本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、各種のイオンを含有する水で希釈した場

合でもグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出に対して高い安定性を示すと共に、製剤安定性に優れている。また、本発明の希釈用殺菌消毒剤組成物は、環境ホルモン様物質やその原因物質を含まない点で有利である。

- 5 本出願は、日本で出願された特願２００３－１１６６１１を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

1. グルコン酸クロルヘキシジンを主成分とする水性液剤であって：
  - (1) グルコン酸クロルヘキシジンを1～10 w/v %；
  - (2) HLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下であるポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルから選ばれる一種または二種以上を1～10 w/v %；
  - (3) 炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸を0.001～0.5 w/v %；および
  - (4) 水；
- 10 含有することを特徴とする希釈用殺菌消毒剤組成物。
  2. 炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸が、酢酸、グルコン酸、およびグルコノデルタラクトンから選ばれる一種または二種以上である請求項1に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。
  3. さらに、炭素数1～3の水溶性アルコールを10 w/v %以下含有する請求項1または2に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。
  4. ポリオキシエチレンアルキルエーテルのアルキル鎖が炭素数10～14のアルキル基であり、およびポリオキシエチレンアルケニルエーテルのアルケニル鎖が炭素数14～18のアルケニル基である請求項1～3のいずれかに記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。
- 20 5. ポリオキシエチレンアルキルエーテルのエチレンオキサイドの付加モル数が7～20モルの範囲であり、およびポリオキシエチレンアルケニルエーテルのエチレンオキサイドの付加モル数が7～20モルの範囲である請求項1～4のいずれかに記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。
6. グルコン酸クロルヘキシジンの含有量が4～6 w/v %の範囲である請求項1に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。
- 25 7. HLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下であるポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルから選ばれる一種または二種以上の含有量が2～7 w/v %の範囲である請求項1に記載の希釈

用殺菌消毒剤組成物。

8. 炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸の含有量が0.01～0.2w/v%の範囲である請求項1に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。

9. ポリオキシエチレンアルケニルエーテルがポリオキシエチレンオレイルエーテルである請求項1～8のいずれかに記載の希釈用殺菌消毒剤組成物。

10. 請求項1に記載の希釈用殺菌消毒剤組成物を総硬度300mg/L以下の水またはエタノールで希釈し、グルコン酸クロルヘキシジン含量を0.05～0.5w/v%の範囲に調整した殺菌消毒剤。

10 11. グルコン酸クロルヘキシジンを主成分とする水性液剤において、HLBが10～15で、かつ凝固点が35℃以下であるポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエチレンアルケニルエーテルから選ばれる一種または二種以上、および炭素数2～6を有する水溶性の有機モノカルボン酸を同時に配合させることにより、硬水による希釈下でグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿析出を抑える方法。

15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005776

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/155, A61P31/02, 31/04, A01N25/02, 25/22, 25/30, 47/44,  
A61L2/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/155, A61P31/02, 31/04, A01N25/02, 25/22, 25/30, 47/44,  
A61L2/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 57-9717 A (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 19 January, 1982 (19.01.82), Full text (Family: none)	1-11
Y	JP 4-49206 A (Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 February, 1992 (18.02.92), Full text & US 5266598 A	1-11
Y	JP 10-330799 A (Lion Corp.), 15 December, 1998 (15.12.98), Full text (Family: none)	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 June, 2004 (07.06.04)

Date of mailing of the international search report  
22 June, 2004 (22.06.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005776

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 49-116218 A (Masao YOSHIDA), 06 November, 1974 (06.11.74), Full text (Family: none)	1-11
Y	JP 2000-273004 A (Nicca Chemical Co., Ltd.), 03 October, 2000 (03.10.00), Full text (Family: none)	3
Y	JP 62-56424 A (Hoechst AG.), 12 March, 1987 (12.03.87), Full text & EP 213601 A1 & US 4920151 A	3
A	JP 1-104003 A (Imperial Chemical Industries PLC.), 21 April, 1989 (21.04.89), Full text & EP 231080 A1 & FR 2592763 A1	1-11
A	JP 2-117998 A (Becton Dickinson and Co.), 02 May, 1990 (02.05.90), Full text & EP 356264 A1	1-11
A	JP 9-301858 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 November, 1997 (25.11.97), Full text & EP 807440 A2 & US 5908865 A	1-11

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/155, A61P31/02, 31/04, A01N25/02, 25/22, 25/30, 47/44, A61L2/18

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/155, A61P31/02, 31/04, A01N25/02, 25/22, 25/30, 47/44, A61L2/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 57-9717 A (日本新薬株式会社) 1982.01.19、 全文 (ファミリーなし)	1-11
Y	JP 4-49206 A (丸石製薬株式会社) 1992.02.18、全文 & US 5266598 A	1-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.06.2004

国際調査報告の発送日

22.6.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 10-330799 A (ライオン株式会社) 1998.12.15、全文 (ファミリーなし)	1-11
Y	JP 49-116218 A (吉田 正雄) 1974.11.06、全文 (ファミリーなし)	1-11
Y	JP 2000-273004 A (日華化学株式会社) 2000.10.03、全文 (ファミリーなし)	3
Y	JP 62-56424 A (ヘキスト・アクチエン・ゲゼルシャフト) 1987.03.12、全文 & EP 213601 A1 & US 4920151 A	3
A	JP 1-104003 A (インペリアル・ケミカル・インダスト リーズ・ピーエルシー) 1989.04.21、全文 & EP 231080 A1 & FR 2592763 A1	1-11
A	JP 2-117998 A (ベクトン・ディッキンソン・アンド・ カンパニー) 1990.05.02、全文 & EP 356264 A1	1-11
A	JP 9-301858 A (千寿製薬株式会社) 1997.11.25、全文 & EP 807440 A2 & US 5908865 A	1-11